

Dibenzazepine tetracyclic derivatives, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.**Publication number:** FR2504140**Also published as:****Publication date:** 1982-10-22

EP0063525 (A1)

Inventor: VIEL CLAUDE; MARCOT BERNARD; REDEUILH
GERARD; CHERQUI JEAN; DJIANE ET ALAIN

JP58088384 (A)

Applicant: CENTRE NAT RECH SCIENT (FR)**Classification:****- International:** A61K31/55; A61P25/04; A61P25/08; A61P25/24;
A61P25/26; C07D223/26; C07D487/04; C07D498/04;
A61K31/55; A61P25/00; C07D223/00; C07D487/00;
C07D498/00; (IPC1-7): C07D498/04; A61K31/55;
C07D487/04**- european:** C07D223/26; C07D487/04; C07D498/04**Application number:** FR19810007707 19810416**Priority number(s):** FR19810007707 19810416[Report a data error here](#)

Abstract not available for FR2504140

Abstract of corresponding document: EP0063525

Derivatives applicable especially as an active principle of antidepressant medications, characterised by the formula in which R1 denotes hydrogen or alkyl, n an integer ranging from 1 to 5, R2 denotes hydrogen, alkyl, aralkyl or alkenyl, R3 denotes hydrogen, alkyl, aralkyl or alkenyl or else R2 and R3 together form an alkylene chain optionally interrupted by 1 or 2 heteroatoms chosen from the group consisting of an oxygen, a sulphur and the radical N-R6 (R6 is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl or acyloxyalkyl), R4 and R5 separately from each other are hydrogen, alkyl, halogen, trifluoromethyl, alkoxy, acyloxylenedioxy, hydroxyl, thio, alkylthio, trichloromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, amino, alkylamino, arylamino, alkylaminosulphonyl, morpholinosulphonyl, aminosulphonyl, cyano, nitro, carboxy, alkyloxycarbonyl, carbonamido, sulphinyl, sulphonyl, formyl or acyl radical, R7 is alkyl, phenyl optionally substituted by R4, m and m', separately from each other, vary from 1 to 3, A and B denote 2 hydrogen atoms or a carbon-carbon double bond, X denotes oxygen or an N-R8 group (R8 being a phenyl optionally substituted by one, two or three substituents, or alkyl).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

2 504 140

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) N° 81 07707

(54) Nouveaux dérivés tétracycliques de la dibenzazépine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en renfermant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 498/04; A 61 K 31/65; C 07 D 487/04.

(22) Date de dépôt 16 avril 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 42 du 22-10-1982.

(71) Déposant : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, établissement public, résidant en France.

(72) Invention de : Claude Viel, Bernard Marcot, Gérard Redeuilh, Jean Cherqui et Alain Djiane.

(73) Titulaire : *Idem* **(71)**

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud,
84, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.

1

NOUVEAUX DERIVES TETRACYCLIQUES DE LA DIBENZAZEPINE, LEUR
PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES
EN RENFERMANT.

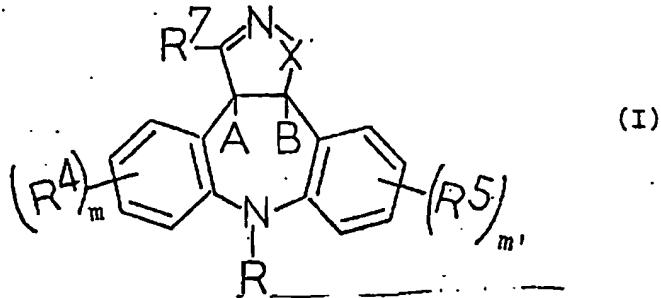
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la dibenzazépine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en renfermant.

Elle a plus particulièrement pour objet des dibenzazépines dont l'atome d'azote est substitué par une chaîne amino-alcoylène.

Elle a spécifiquement pour objet des dérivés tétracycliques de dibenzazépines répondant à la formule générale I

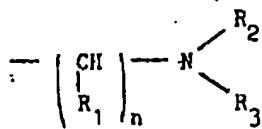
10

15



dans laquelle :

- 20 - A et B symbolisent 2 atomes d'hydrogène ou une double liaison carbone-carbone;
- X représente de l'oxygène, ou le groupe N-R8 (R8 étant un radical phényle ou phényle substitué par un, deux ou trois substituants, ou un radical alcoyle inférieur) ;
- 25 - R est soit une chaîne aminoalcoylène, ramifiée ou non, de structure



dans laquelle R1 représente de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur,

- et n un nombre entier variant de 1 à 5, soit de l'hydrogène, sauf lorsque, simultanément, A, B, R₄ et R₅ représentent de l'hydrogène, R₇ est un groupe phényle et X représente le groupe N-phényle ;
- 5 - R₂ représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou alcényle inférieur ;
- R₃ représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou alcényle inférieur, ou bien R₂ et R₃, ensemble, forment une chaîne alcoylène ayant de 2 à 6 atomes de carbone, éventuellement interrompue par 1 ou 2 hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par un oxygène, un soufre et le radical N-R₆ (R₆ est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical hydroxyalcoyle inférieur, un radical alcoxyalcoyle inférieur ou acyloxyalcoyle inférieur) ;
- 15 - R₄ et R₅, distinctement l'un de l'autre, sont de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoxy inférieur, un groupement alcoylènedioxy, un hydroxy, un radical thio, un radical alcoyl thio inférieur, un radical trichlorométhoxy, un radical trifluorométhoxy, un radical trifluorométhyl thio, un radical amino, un radical alcoylamino inférieur, un radical arylamino, un radical alcoylamino sulfonyle inférieur, un radical morpholino sulfonyle, un radical aminosulfonyle, un cyano, un nitro, un carboxy, un radical alcoyloxycarbonyl, un groupe carbonamido, un sulfinyle, un sulfonyle, un radical formyle ou un radical acyle inférieur ;
- 25 - R₇ est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical R₄,
- 30 - m et m', distinctement l'un de l'autre, varient de 1 à 3.
- 35 - Pour autant que l'invention est concernée, un radical alcoyle inférieur représente une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6, de préférence 1 à 3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; un radical alcényle

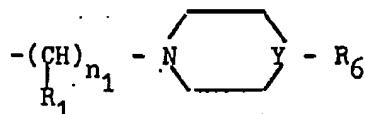
3

inférieur représente une chaîne éthylénique ayant de 2 à 6, de préférence 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitués par des radicaux méthyle; un radical aralcoyle inférieur représente un noyau phényle ou phényle substitué par 1, 2 ou 5 3 substituants, porteur d'une chaîne alcoyle définie comme ci-dessus. D'une façon générale, l'indication "inférieur" vise à préciser, lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec tout autre groupe contenant une partie alcoyle, que celle-ci ne comporte pas plus de 6 atomes de 10 carbone.

L'invention se rapporte également aux sels des composés de formule générale I avec un acide minéral ou organique, de préférence thérapeutique compatible. Elle s'étend naturellement aussi aux antipodes actifs, 15 lorsque ceux-ci existent.

Une classe préférée des composés selon l'invention est définie par la formule générale I dans laquelle A et B ont les significations sus-indiquées ; R₄ et R₅ sont de l'hydrogène ou représentent 1, 2 ou 3 20 substituants choisis parmi les alcoyle inférieur, halogénure, trifluorométhyle, alcoxy inférieur, amino et alcoyloxycarbonyle ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou N-phényle ou N-phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants, tels que ceux définis en 25 rapport avec R₄ et R₅ ; R₇ est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi ceux qui ont été définis à propos de R₄ et R₅, et R est de l'hydrogène ou un groupe

30



35

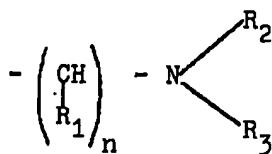
dans lequel n₁ vaut 1, 2 ou 3, R₁ étant de l'hydrogène ou un radical méthyle ; Y est un atome d'azote ou d'oxygène et R₆ est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur,

un radical hydroxy-alcoyle inférieur, un radical alcoxy-alcoyle inférieur ou acyloxyalcoyle inférieur.

Parmi les sous-classes préférées de composés selon l'invention, on mentionnera notamment :

- 5 - celle caractérisée par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou $N-C_6H_5$, R_4 et R_5 sont de l'hydrogène ; R_7 est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est de l'hydrogène ;
- 10 - celle caractérisée par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou $N-C_6H_5$, R_4 et R_5 sont de l'hydrogène ; R_7 est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est un groupe de structure :
- 15 - celle caractérisée par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou $N-C_6H_5$, R_4 et R_5 sont de l'hydrogène ; R_7 est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est un groupe de structure :

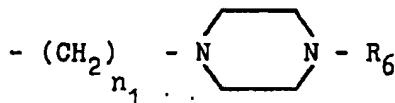
20



dans laquelle n varie de 2 à 5, avec au plus un seul des radicaux R_1 étant un méthyle, les autres étant de l'hydrogène ; et R_2 et R_3 sont des groupes méthyle ou éthyle ;

- celle caractérisée par la formule générale I dans laquelle A et B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou $N-C_6H_5$; R_4 et R_5 sont de l'hydrogène ; R_7 est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène ; R est un groupe

35



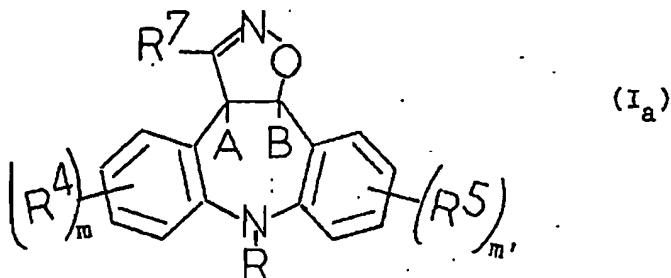
dans lequel n_1 vaut 1, 2 ou 3 et R_6 a la signification sus-indiquée, notamment hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle.

5

Parmi les composés de formule générale I, on pourra distinguer plus particulièrement les sous-groupes suivants:

a) les pyrazolo [3,4-d] - dibenzazépines de formule générale I_a dans laquelle le groupe X représente de l'oxygène. Ils répondent à la formule générale I_a

10



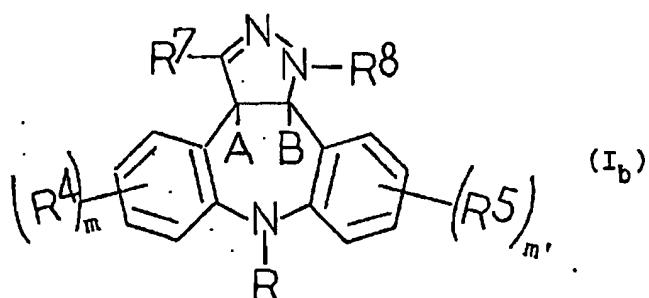
15

dans laquelle la définition des substituants R, R₄, R₅, R₇, m et m' demeure celle fournie précédemment et A et B représentent chacun un atome d'hydrogène.

20

b) les isoxazolo [4,5-d] - dibenzazépines de formule générale I_b dans laquelle X représente le groupe N-R₈. Ils répondent à la formule générale I_b

25

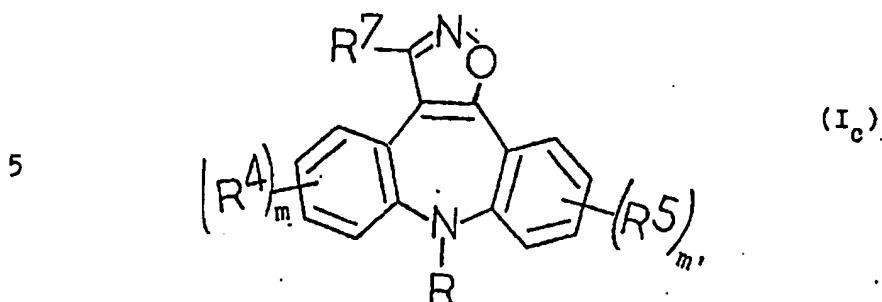


30

dans laquelle la définition des substituants R, R₄, R₅, R₇, et m et m' demeure inchangée et R₈ représente un radical phényle, un radical phényle substitué par 1,2 ou 3 substituants ou un radical alcoyle inférieur et A et B représentent chacun un atome d'hydrogène.

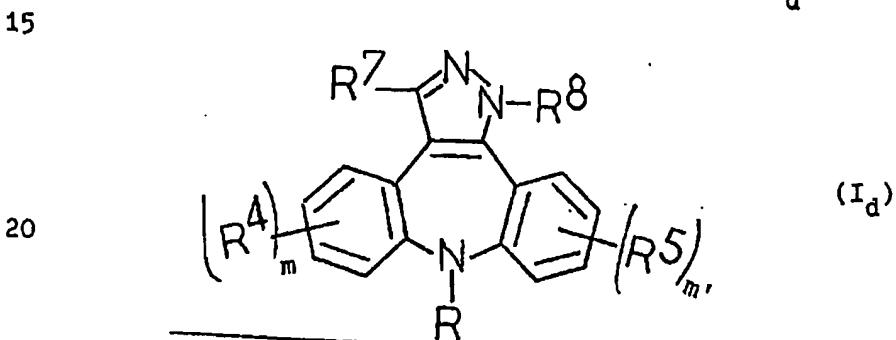
35

c) les pyrazolo [3,4-d] - dibenzazépines de formule générale I_c dans laquelle X représente de l'oxygène et A et B forment ensemble une double liaison C = C. Ils sont représentés par la formule générale I_c



dans laquelle les substituants R, R₄, R₅, R₇, m et m'
10 sont définis comme précédemment.

d) les isoxazolo [4,5-d]-dibenzazépines de formule
générale I_d dans laquelle X représente un groupe N-R₈
et A et B forment ensemble une double liaison C = C.
Ils sont représentés par la formule générale I_d :



dans laquelle les substituants R, R₄, R₅, R₇, R₈, m et
25 m' sont définis comme précédemment.

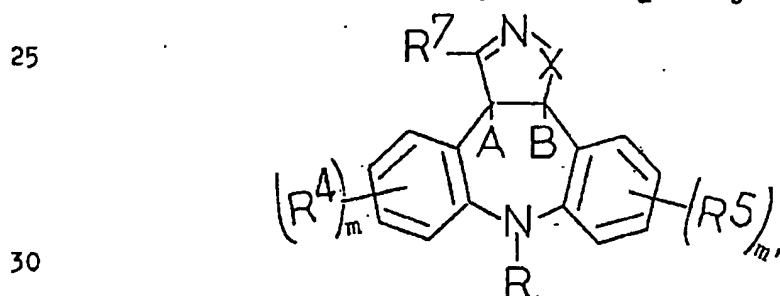
Lorsque R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne alcoylène, ils forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle azoté comme par exemple l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, l'hexaméthylène imine,
30 l'heptaméthylène imine.

Lorsque la chaîne alcoylène est interrompue par 1 ou 2 hétéroatomes, on pourra avoir un cycle oxazolidine, iso oxazolidine, thiazolidine, morpholine, thiomorpholine ou homomorpholine.

35 Lorsque la chaîne alcoylène est interrompue par un groupe azoté, on pourra avoir un radical pyrazolidine, pipérazine, homopipérazine, et les dérivés N-alcoylés de ceux-ci.

- Parmi les sels d'addition avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible, on citera, à titre d'exemples, le chlorhydrate, le bromhydrate, les sulfates, les phosphates, le méthane sulfonate, l'acétate, le fumarate, le succinate, le lactate, le pyruvate, le citrate, le tartrate, le maléate, le malonate, le cétopulonate, le benzoate, le salicylate, le dichloro-2,6 benzoate, le triméthoxy benzoate, le diaminobenzène sulfonate, le chromoglycate, le benzène sulfonate, le dipropyl acétate, le glucose-1 phosphate ou le pamoate.
- Les sels peu solubles peuvent être intéressants pour la réalisation de préparations médicamenteuses à effet retard ou encore pour la réalisation de purifications par cristallisations.
- Les sels d'addition avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement non compatible font également partie de l'invention comme moyen d'identification, de purification, de séparation ou de dédoublement. On pourra citer en particulier le perchlorate, le periodate, le d-camphorate, le N,N-diéthyl d-tartramate, le ditoluyl d-tartrate ou l'itaconate.

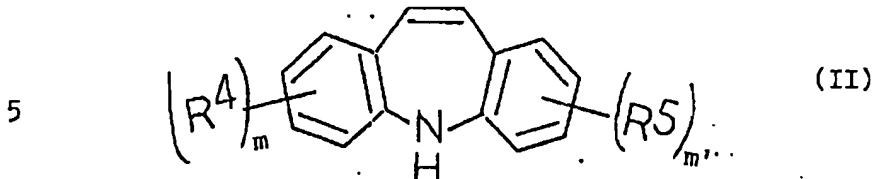
L'invention comprend aussi un procédé d'obtention des composés hydrogénés de formule I_a et I_b



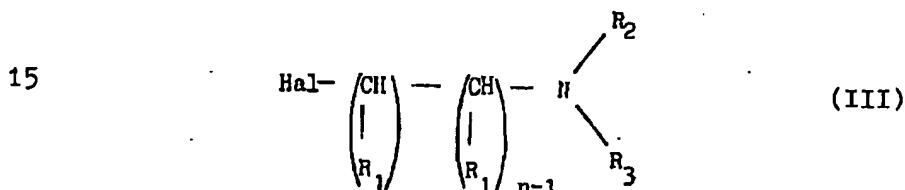
dans laquelle les substituants R, R₄, R₅, R₇, m et m' sont définis comme précédemment,

et X représente de l'oxygène ou le radical N-R₈ (dans lequel R₈ garde les significations fournies antérieurement), caractérisée en ce que l'on fait agir au sein d'un solvant inerte et non polaire, tel que le benzène ou le toluène, de préférence à reflux, un sel de métal alcalin

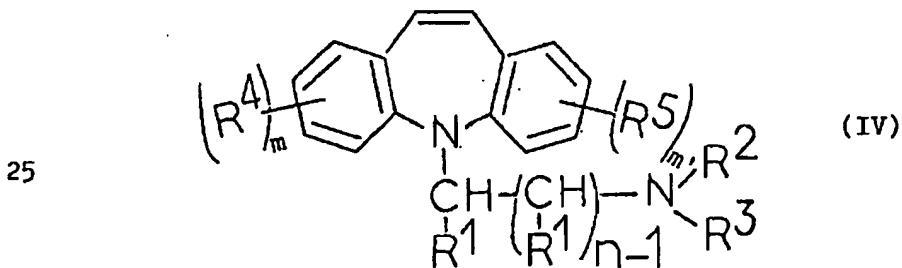
d'un imino stilbène de formule générale (II)



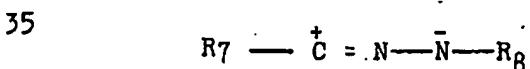
10 dans laquelle R_4 , R_5 , m et m' ont les significations
fournies antérieurement, avec un halogénure d'amino
alcoylène de formule générale (III) dans laquelle Hal
représente du chlore ou du brome



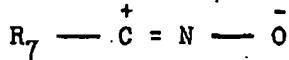
20 pour obtenir la N-alcoylamino alcoyl dibenzazépine de
formule générale (IV)



(dans laquelle les substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m ,
 m' et n sont définis comme précédemment),
puis on effectue, au sein d'un solvant inerte, non polaire,
tel que le benzène ou le toluène, une réaction
de condensation dipolaire 1-3 avec un oxyde de nitrile
ou avec une nitrile imine de formule :



ou



- 5 dans laquelle les substituants R_7 et R_8 sont définis comme précédemment, en milieu basique à reflux du solvant, pour obtenir l'isoxazolo- ou la pyrazolo- dibenzazépine désirée de formule I_a ou I_b que l'on peut si désiré salifier par addition d'un acide minéral ou organique,
- 10 ou dédoubler par salification par un acide organique optiquement actif ou déshydrogénier en composé I_c ou I_d par chauffage avec un agent de déshydrogénéation ou dans un solvant neutre et à point d'ébullition élevé.

Selon un mode particulier d'obtention des isoxazolo-

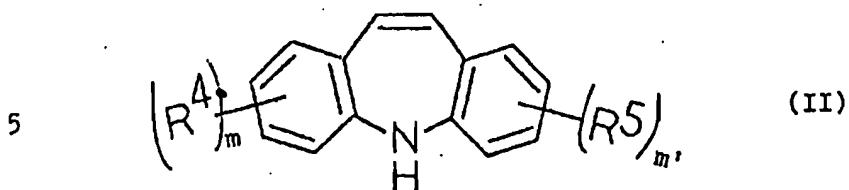
15 [4,5-d]-dibenzazépines de formule générale I_a , on effectue la réaction de condensation dipolaire en générant *in situ* et à température ordinaire le nitrile-oxyde par réaction de la triéthylamine avec une α -chloroaldoxime en solution dans un solvant inerte, comme le benzène,

20 ou le toluène, puis en le condensant, au sein du même solvant, avec l'(amino alcoyl) dibenzazépine de formule générale IV.

Les pyrazolo [3,4-d]- dibenzazépines sont préparées selon la méthode décrite par HUISGEN et coll. dans Tetrahedron (1962), 17, 3, pour la diphényl-1,3 pyrazolo [3,4-d] dibenzo [b,f] azépine ξ seul composé déjà décrit, mais sur le seul plan de la chimie, en générant "*in situ*" une nitrile imine à partir d'un hydrazono chlorure dans un solvant inerte, tel que le benzène ou le toluène, puis 30 chauffage à reflux pendant 16 heures dans le même solvant avec l'imino stilbène en présence de triéthylamine.

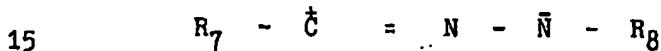
Selon l'invention, les composés déshydrogénés de formule générale I_c et I_d peuvent également être obtenus en condensant sur un imino stilbène de formule générale

35 (II)

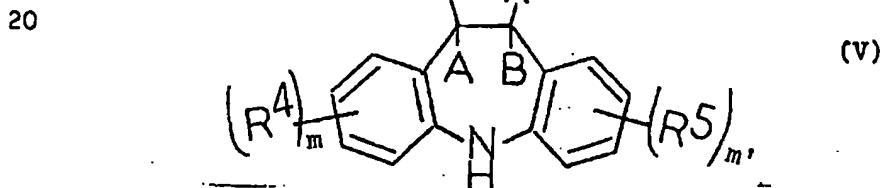


dans laquelle les substituants R_4 , R_5 , m et m' sont
10 définis comme précédemment,

selon la réaction d'addition dipolaire 1-3, un N-
oxyde de nitrile de formule $R_7 - \ddot{C} = N - \bar{O}$ ou
une nitrile-imine de formule

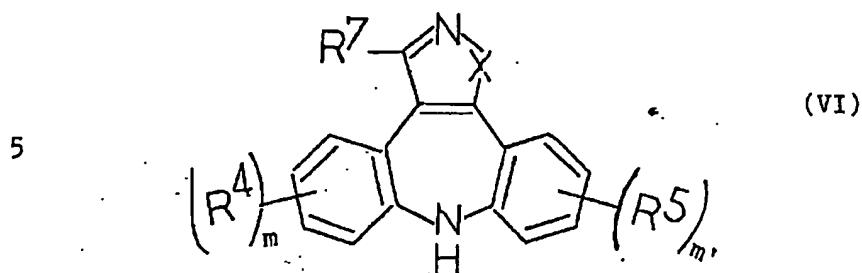


pour obtenir une isoxazolo [4,5-d] - ou une pyrazolo
[3,4-d] -dibenzazépine de formule générale V

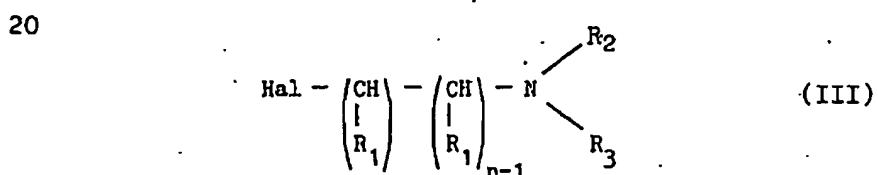


25 dans laquelle X représente de l'oxygène ou le radical $N-R_8$
et dans laquelle les substituants R_4 , R_5 , R_7 , m et m'
sont définis comme précédemment,

puis on soumet ce composé à une déshydrogénéation, au moyen
d'un agent de déshydrogénéation tel que le chloranile dans
30 le tétrahydrofurane, ou par chauffage dans un solvant
neutre à point d'ébullition élevé tel que le nitrobenzène
ou le phénétole, pour obtenir l'isoxazole ou le pyrazole
correspondant de formule générale VI

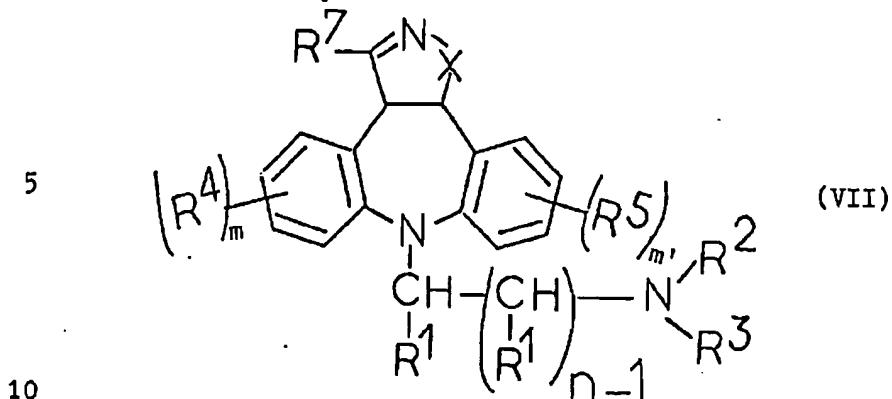


10 (dans laquelle les substituants R_4 , R_5 , R_7 et X ont les significations fournies précédemment), que l'on fait réagir avec un agent de métallation, tel qu'un amidure alcalin, notamment l'amidure de sodium, dans
15 un solvant inert tel que le benzène ou le toluène, pour fournir le dérivé métallique correspondant, puis on condense celui-ci avec un halogénure d'aminoalcoylène de formule générale III



25 dans laquelle les substituants R_1 , R_2 , R_3 et n sont définis comme précédemment, pour former le composé de formule générale I_c ou I_d désiré que l'on peut si nécessaire salifier ou dédoubler
30 lorsque la molécule comporte un atome de carbone chiral.

35 Selon une autre variante du procédé au départ des composés de formule générale V, on soumet le composé à une métallation par un dérivé métallique, tel qu'un amidure, notamment de sodium, dans le susdit solvant inert, puis on fait réagir, au sein du même solvant, le dérivé métallique obtenu avec un halogénure d'aminoalcoylène de formule générale III, dans laquelle Hal est du brome ou du chlore, pour obtenir un composé de formule générale VII



que l'on déshydrogène par action d'un agent de déshydrogénéation, tel le chloranile dans le tétrahydrofurane, ou par chauffage dans un solvant neutre à point d'ébullition élevé, comme le nitrobenzène ou le phénétole.

Dans tous les cas, les dérivés de formule générale I sont cristallisés. Ils ont été identifiés par leur point de fusion, leur R_f en chromatographie sur couche mince de silice, ainsi que par leur microanalyse, et pour les bases correspondantes par les spectres de 1H et de ^{13}C RMN.

La cycloaddition dipolaire 1-3 est une réaction d'addition cis de telle sorte que la stéréochimie à la jonction des cycles isoxazolo ou pyrazolo et dibenzazépine est fixée. Ainsi, un seul composé racémique est obtenu pour les composés de formule générale I_a et I_b , pour autant que la chaîne aminoalcoylique (du groupe R) ne comporte pas de carbone chiral et que les deux cycles aromatiques ne sont pas substitués. Ce racémique est dédoublable en ses deux antipodes optiques par salification à l'aide d'un acide organique optiquement actif.

Dans les composés de formule I_a ou I_b , la jonction cis au niveau des deux dihétérocycles se vérifie bien par les constantes de couplage des protons portés par les carbones de jonction.

Selon un mode d'exécution préféré du procédé selon l'invention, la réaction de déshydrogénéation est effectuée au moyen du nitrobenzène entre $120^\circ C$ et le point d'ébullition, ou avec le chloranile au reflux du tétrahydro-

furanne.

Parmi les solvants à haut point d'ébullition, on pourra utiliser le phénétole, la décaline, la tétraline.

Les dérivés ainsi préparés sont obtenus à l'état 5 d'halogénohydrates, notamment de chlorhydrates ou de bromhydrates.

De façon en soi classique, on peut obtenir les bases en les faisant réagir en solution avec un hydroxyde de préférence alcalin, tel que la soude et la potasse.

10 Par salification de la base obtenue avec l'acide choisi, dans des conditions également classiques, on peut passer aux sels correspondants des dérivés en question.

L'invention se rapporte aussi aux compositions pharmaceutiques notamment utiles en tant qu'antidépresseurs 15 pour le traitement des états dépressifs de toute nature, en tant qu'analgésiques et médicaments spasmolytiques, renfermant à titre de principe actif au moins un composé de formule I, dans laquelle les groupes A, B, X, R, R₄, R₅ et R₇ ont les significations sus-indiquées ainsi que 20 le composé de formule I dans laquelle, simultanément, A, B, R₄ et R₅ représentent de l'hydrogène, R₇ est un groupe phényle et X représente le groupe N-phényle, ledit principe se trouvant, le cas échéant, sous forme racémique ou dédoublée, ou sous la forme d'un de ses sels d'addition 25 avec un acide minéral ou organique, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

Selon l'invention, le véhicule ou l'excipient 30 inerte sont ceux qui conviennent pour l'administration par voie parentérale, buccale, rectale, perlinguale ou percutanée..

On pourra citer parmi ces compositions pharmaceutiques les comprimés, les comprimés enrobés, les dragées, les tablettes, les gélules, les capsules, les solutions 35 ou émulsions buvables, les gouttes, les sirops, les solutés ou suspensions injectables conditionnées en ampoules, en flacons multidoses ou en seringues auto-injectables ; les suppositoires, les comprimés sublin-

guaux, les solutions dans un solvant polaire pour application percutanée. La posologie unitaire est variable selon la voie d'administration. Elle s'échelonne entre 25 et 150 mg par prise unitaire, de préférence entre 50 et 100 mg par 5 prise. La posologie journalière chez l'adulte s'échelonne entre 50 et 600 mg.

Les composés selon l'invention sont des antidépresseurs utiles pour le traitement des états dépressifs de toute nature (dépressions réactionnelles, dépressions 10 endogènes, dépressions psychotiques de type mélancolique ...). Ils sont également doués de propriétés analgésiques importantes et de propriétés spasmolytiques.

D'autres caractéristiques de l'invention apparaissent encore au cours de la description qui suit d'exemples de composés préférés dont seront indiqués les modes de préparation, les caractéristiques physicochimiques et 15 les propriétés biologiques.

Les nombres soulignés d'un double trait, qui suivent immédiatement le nom des composés identifiés 20 dans les exemples, serviront à les désigner dans les essais biologiques qui suivront. On a également fait figurer immédiatement après ce nombre et dans certains des exemples la catégorie dans laquelle se range l'exemple considéré, par référence aux formules indiquées ci-dessus Ia, Ib, Ic ou Id.

Exemple I

phényl-3 trihydro-3a, 8,12b (dibenzo[b,f]isoxazolo[4,5-d]) azépine (1, Ia, R = R₄ = R₅ = H, R₇ = C₆H₅).

On dissout dans 500 ml de benzène et 200 ml d'éther 30 anhydres 20 g d'α-chlorobenzaldoxime puis 24 g d'imino-stilbène. On agite le mélange sous atmosphère inerte, puis on ajoute goutte à goutte 100 ml de triéthylamine dans 100 ml de benzène anhydre. L'addition dure environ 6 h, puis le mélange réactionnel est chauffé pendant 1 h 35 au reflux. Le chlorhydrate de triéthylamine précipite progressivement. On le sépare par filtration. Le filtrat est évaporé à siccité sous pression réduite. On obtient

17 g d'un mélange de produit de départ et de dibenzo isoxazolo azépine.

7 g de ce mélange sont dissous dans 200 ml de chloroforme, puis la solution est passée sur une colonne de chromatographie, chargée par 180 g de gel de silice dans le chloroforme. Après fixation, la colonne est éluée au chloroforme. On sépare d'abord l'imino-stilbène (zone orange, 8 fractions de 40 ml), puis le produit de condensation (8 fractions de 100 ml). Par évaporation, on recueille 2,5 g de produit, soit 35 % ; F > 260°C.

Analyse $C_{21}H_{16}N_2O = 312$

	C	H	N%
Calculé	30,84	5,17	8,98
15 Trouvé	30,51	5,05	9,22

En CCM sur plaque de silice, Rf = 0,3 (solvant d'élution : benzène 70, chlorure de méthylène 20, méthanol 10); révélation U.V. : fluorescence jaune.

Selon le même mode opératoire, les dérivés 20 N-substitués suivants ont été obtenus à partir des imino-stilbènes N-aminoalkylés.

1°) (β -diméthylaminoéthyl)-8 phényl-3 trihydro-3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] isoxazolo [4,5-d])azépine (2, Ia, R = $(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, R₄ = R₅ = H, R₇ = C₆H₅) isolée sous 25 forme de chlorhydrate Rdt = 46 %

F > 260°C

Analyse $C_{25}H_{26}N_3O Cl = 419,5$

	C	H	N%
30 Calculé	71,15	6,21	9,96
Trouvé	71,25	6,36	9,98

En CCM, Rf = 0,5 (solvant d'élution CHCl₃ + 15 % méthanol) ; révélation par la berbérine.

Préparation du méthanesulfonate : à la base dis- 35 soute dans un minimum d'éthanol, on ajoute une quantité stoechiométrique d'acide méthane sulfonique. Le sel cristallise après une nuit au réfrigérateur. Il est recristallisé dans le minimum d'éthanol ; rendement pra-

16

tiquement quantitatif, F = 235°C.

Analyse C₂₆H₂₉N₃O₄S = 479,5

	C	H	N	S%
Calculé	65,12	6,10	8,77	6,69
5 Trouvé	65,16	6,07	8,66	6,65

- 2°) (γ -diméthylaminopropyl)-8 phényl-3 trihydro-3a,
 8, 12b (dibenzo [b,f] isoxazolo[4,5-d])azépine
 (3, Ia, R = (CH₂)₃-N(CH₃)₂, R₄ = R₅ = H, R₇ = C₆H₅),
 isolée sous forme de chlorhydrate hydraté F = 180°C,
 10 Rdt = 50 %.

Analyse C₂₆H₂₈N₃O Cl, 1H₂O = 452

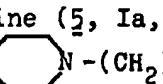
	C	H	N%
Calculé	69,08	6,69	9,30
Trouvé	68,68	6,67	9,22
15 En CCM, Rf = 0,38 (solvant : chloroforme + 15 % méthanol) révélation par la berbérine.			

- 3°) (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-8 phényl-3 trihydro-3a, 8, 12b (dibenzo[b,f]-isoxazolo[4,5-d]) azépine (4, Ia, R = CH₂-CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂, R₄=R₅=H,
 20 R₇=C₆H₅), isolée sous forme de chlorhydrate Rdt = 43 %
 F > 260°C

Analyse C₂₇H₃₀N₃O Cl, 0,5H₂O = 457

	C	H	N%
Calculé	70,96	6,84	9,19
25 Trouvé	71,27	6,82	9,11

En CCM, Rf = 0,49 (solvant : CHCl₃ + 15 % méthanol);
 révélation par la berbérine.

- 4°) [1'-(8-hydroxyéthyl-4')pipérazinyl]-3 propyl
 -8 phényl-3 trihydro-3a, 8, 12b(dibenzo[b,f] isoxazolo
 30 [4,5-d])azépine (5, Ia, R₄=R₅=H, R₇=C₆H₅),
 R = (CH₂)₃-N-N-(CH₂)₂OH) isolée sous forme de chlo-

rhydrate, F = 195°C

Rdt = 54 %

Analyse C₃₀H₃₆N₄O₂Cl₂, 1,5 H₂O = 582,5

	C	H	N%
5 Calculé	61,85	6,74	9,61
Trouvé	61,87	7,15	9,30

En CCM, Rf = 0,62 (solvant d'élution CH₂Cl₂ + 5 % éthanol) révélation par U.V. : fluorescence bleue.

Exemple II

- 10 (γ -diméthylaminopropyl)-8 phényl-3 trihydro-3a, 8, 12b(dibenzo[b,f]isoxazolo[4,5-d])azépine (3, Ia, R = CH₂ - CH(CH₃) - CH₂ - N(CH₃)₂; R₄=R₅=H; R₇ = C₆H₅). Dans 200 ml de benzène, on dissout 27,8 g de (γ -diméthyl-aminopropyl)-5 dibenzo[b,f] 5H azépine et 15,5 g
- 15 d' α -chlorobenzaldoxime. Sous courant d'azote, on ajoute ensuite très progressivement 20 ml de triéthylamine dissous dans 50 ml de benzène. On maintient l'agitation pendant 20 heures, puis on chauffe une heure au reflux. On essore le précipité de chlorhydrate de triéthylamine. Le filtrat
- 20 est alors évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est dissous dans 100 ml d'isopropanol et on ajoute de l'acide chlorhydrique 12N jusqu'à ce que la solution présente une réaction acide. Le chlorhydrate de la dibenzo isoxazolo azépine cristallise par grattage. On recristallise dans l'isopropanol et on obtient 20 g de sel, soit 50 % de rendement ; F = 180°C. Pour le Rf et les constantes analytiques, voir ce composé dans l'exemple I.

Exemple III

- (γ -diméthylaminopropyl)-8 diphenyl-1,3 tétrahydro-1, 3a, 8, 12b(dibenzo[b,f]pyrazolo[3,4-d])azépine (8, Ib, R = (CH₂)₃ - N(CH₃)₂; R₄=R₅=H; R₇=R₈=C₆H₅).

Stade A

5-(γ -diméthylaminopropyl)-5 dibenzo[b,f] 5H azépine.

- On met en suspension 96,5 g d'imino stilbène dans
- 35 2 litres de toluène sec. On ajoute 80 g d'une suspension d'amidure de sodium dans le toluène sous forme d'une pâte

à 50 % et on agite à reflux du toluène pendant 8 heures. On ajoute à cette solution 53,5 g de chlorure de diméthylamino-2 éthyle fraîchement libéré de son chlorhydrate (par l'ammoniaque, puis extraction au toluène), et on porte au reflux pendant 16 heures sous agitation.

Après refroidissement à température ordinaire, on ajoute 2 litres de glace, puis on décante la phase toluénique. On évapore le solvant sous pression réduite. L'huile obtenue est distillée sous vide à 160°C sous 10 2 mm. Il passe par distillation 120 g d'un produit huileux épais qui cristallise progressivement. Le rendement en produit pur est de 90 %.

Stade B

(γ-diméthylaminopropyl)-8 diphenyl-1,3 tétrahydro-1, 3a, 15 8, 12b (dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]) azépine, 8.

On dissout 27,8 g de la dibenzoazépine du stade A et 23 g de N-α-chlorobenzylidène phénylhydrazine dans 200 ml de benzène sec. On porte le mélange au reflux sous courant d'azote et on ajoute goutte à goutte une solution 20 de 20 ml de triéthylamine dans 50 ml de benzène sec tout en maintenant l'agitation. On poursuit le chauffage au reflux pendant 24 heures. Le chlorhydrate de triéthylamine précipite quantitativement. On le sépare par filtration, on l'essore et on le rince. Les filtrats sont réunis 25 et évaporés à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 47 g d'un produit huileux qui cristallise. On le recristallise dans l'isopropanol pour obtenir 31 g de produit pur, soit un rendement de 65 %.

Ce produit fond à 170°C. Il est converti en chlorhydrate qui fond à 246°C.

Analyse C₃₂H₃₃N₄Cl, 1,5 H₂O = 536

	C	H	N%
Calculé	71,70	6,77	10,43
Trouvé	71,91	7,04	10,17

35 En CCM, Rf = 0,49 (solvant élution : chloroforme + 15 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue. Les dibenzo [b,f] pyrazolidino [3,4-d] azépines

suivantes ont été obtenues selon le même mode opératoire :

a) Le (β -diméthylaminoéthyl)-8 diphényl-1,3 tétrahydro-1, 3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]azépine (I, Ib, R = $(CH_2)_2-N(CH_3)_2$; $R_4=R_5=H$; $R_7=R_8=C_6H_5$) sous forme de chlorhydrate, $F > 260^\circ C$; Rdt = 34 %.

Analyse $C_{31}H_{31}N_4Cl$, 1 H₂O = 513

	C	H	N%
Calculé	72,58	6,48	10,92
Trouvé	72,33	6,63	10,79

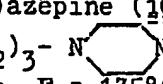
10 En CCM, Rf = 0,46 (solvant : chloroforme + 15 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

b) Le (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-8 diphényl-1,3 térahydro-1, 3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]azépine (I, Ib, R = $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$; $R_4=R_5=H$; $R_7=R_8=C_6H_5$) sous forme de chlorhydrate $F > 260^\circ C$; Rdt = 30,5 %.

Analyse $C_{33}H_{35}N_4Cl$, 1,5 H₂O = 550

	C	H	N%
Calculé	72,06	6,96	10,19
Trouvé	72,29	6,76	10,15

En CCM, Rf = 0,63 (solvant : chloroforme + 15 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

c) Le [$1'-(\beta$ -hydroxyéthyl-4')pipérazinyl]-3 propyl)-8 diphényl-1,3 térahydro-1,3a,8,12b(dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]azépine (10, Ib, R₄=R₅=H ; R₇=R₈=C₆H₅ ; R = $(CH_2)_3-N$  -(CH₂)₂OH) isolé sous forme de chlorhydrate, $F = 175^\circ C$, Rdt = 31 %.

Analyse $C_{36}H_{41}N_5O_2Cl_2$, 1,5 H₂O = 658

	C	H	N%
Calculé	65,76	6,75	10,65
Trouvé	65,49	6,82	10,82

En CCM, Rf = 0,59 (solvant d'élution : CH₂Cl₂ + 5 % éthanول), révélation en U.V. : fluorescence bleue.

20

d) la diphenyl-1,3 tétrahydro-1,3a,8,12b(dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]azépine (6, Ib, R=R₄=R₅=H ; R₇=R₈=C₆H₅), fondant au-dessus de 260°C, Rdt = 51 %.

Analyse C₂₇H₂₁N₃ = 387

	C	H	N%
Calculé	83,79	5,47	10,86
Trouvé	83,57	5,45	10,94

En CCM, Rf = 0,2 (solvant : benzène 70 %, CH₂Cl₂ 20 %, méthanol 10 %), révélation par U.V. : fluorescence bleue.

e) Le (γ -diméthylaminopropyl)-8 phényl-1 (chloro-4' phényl)-3 tétrahydro-1,3a,8,12b(dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]azépine (11, Ib, R₁=(CH₂)₃-N(CH₃)₂; R₄=R₅=H ; R₇ = C₆H₄-Cl(p), R₈=C₆H₅) sous forme de chlorhydrate, F = 215°C, Rdt = 76 %.

Analyse C₃₁H₃₂N₄Cl₂, 1 H₂O = 561

	C	H	N%
Calculé	68,44	6,06	9,98
Trouvé	68,35	6,15	9,83

En CCM, Rf = 0,1 (CHCl₃ + 15 % méthanol), révélation par U.V. : fluorescence bleue.

Exemple IV

diphényl-1,3 dihydro-1,8 (dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]) azépine (12, Id, R=R₄=R₅=H ; R₇=R₈=C₆H₅).

5 g de diphényl-1,3 (dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]) 5H azépine 6 sont dissous dans 500 ml de nitrobenzène. On chauffe la solution à 150°-155°C pendant 36 heures, puis on évapore le nitrobenzène sous pression réduite. Le résidu cristallise. On le sépare par essorage, on le lave à l'éther et on le purifie par recristallisation de l'éthanol pour obtenir 3,4 g de pyrazole, soit un rendement de 68 %. Le produit fond à 252°C.

Analyse C₂₇H₁₉N₃ = 385,5

	C	H	N%
Calculé	84,10	4,96	10,92
Trouvé	84,23	4,76	10,94

En CCM, Rf = 0,7 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\% \text{ méthanol}$) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

La réaction de déshydrogénéation peut également être effectuée en solution dans le tétrahydrofurane par addition de chloranile (2 g de q , 2 g de chloranile, 250 ml de THF). On porte à l'ébullition pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu sec par de la lessive de potasse. La phase aqueuse est épuisée au chloroforme. On évapore ensuite le chloroforme. Le pyrazole cristallise quantitativement. On le recristallise de l'éthanol.

Les constantes physiques sont identiques à celles du produit obtenu par déshydrogénéation par le nitrobenzène.

Exemple V

(γ -diméthylaminopropyl)-8 phényl-3 (dibenzo[*b,f*]isoxazolo[4,5-d]8H azépine (18, Ic, R = $(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_4=R_5=\text{H}$; $R_7 = \text{C}_6\text{H}_5$).
2 g de la dibenzo[*b,f*]isoxazolo[4,5-d]tétrahydro-azépine 16 sont dissous dans 100 ml de toluène sec. On ajoute 1 g d'amidure de sodium et on maintient la suspension sous agitation tout en chauffant 10 heures au reflux du solvant. On ajoute alors une solution de 7 mmoles de chlorure de N,N'-diméthylaminopropyle (libéré de son chlorhydrate par l'ammoniaque et extrait au benzène) dans le benzène et on porte le mélange au reflux pendant 20 heures. Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'eau et on épouse la phase benzénique à deux reprises par 25 ml d'acide chlorhydrique à 18 %. Les extraits acides sont neutralisés par du carbonate solide et la base est extraite au chlorure de méthylène. La base cristallise. On la dissout dans un minimum d'isopropanol et on ajoute une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther. Le chlorhydrate précipite. On recristallise dans l'isopropanol ; Rdt = 40% ; F = 210°.

22

Analyse $C_{26}H_{26}N_3Cl$, $1,5H_2O = 459$

	C	H	N%
Calculé	68,03	6,38	9,16
Trouvé	67,62	6,75	8,83

5 En CCM, $R_f = 0,27$ ($CH_2Cl_2 + 15\% éthanol$) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

Selon le même procédé, on a obtenu :

1°) la (β -diméthylaminoéthyl)-8 diphényl-1,3 dihydro-1,8 (dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]azépine 13, Id,
10 $R=(CH_2)_2-N(CH_3)_2$; $R_4=R_5=H$; $R_7=R_8=C_6H_5$) sous forme de chlorhydrate ; Rdt = 30 % (sublimation à $250^\circ C$).

Analyse $C_{31}H_{29}N_4Cl$, $3H_2O = 546,5$

	C	H	N%
Calculé	68,19	6,40	10,26
Trouvé	68,58	6,56	9,95

En CCM, $R_f = 0,42$ ($CH_2Cl_2 + 15\% éthanol$) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

2°) La (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-8 diphényl-1,3 dihydro-1,8(dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d])azépine
20 (15, Id, $R_4=R_5=H$, $R=CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$; $R_7=R_8=C_6H_5$), sous forme de chlorhydrate, $F = 210^\circ C$, Rdt = 43%.

Analyse $C_{33}H_{33}N_4Cl = 521$

	C	H	N%
Calculé	76,07	6,38	10,75
Trouvé	75,80	6,63	10,43

En CCM, $R_f = 0,45$ ($CH_2Cl_2 + 15\% éthanol$) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

De la même manière, au départ des dibenzo isoxazolo azépines Ia de l'exemple I, on obtient respectivement :

3°) La phényl-3 (dibenzo [b,f]isoxazolo [4,5-d]) 8H azépine (16, Ic, $R=R_4=R_5=H$; $R_7=C_6H_5$), qui fond à $208^\circ C$, Rdt = 60 %.

23

Analyse $C_{21}H_{14}N_2O = 310$

	C	H	N%
Calculé	81,36	5,55	9,04
Trouvé	81,52	5,25	8,80

En CCM, $R_f = 0,85$ ($CH_2Cl_2 + 5\%$ éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence brune.

4°) La (β -diméthylaminoéthyl)-8 phényl-3 (dibenzo [b,f]isoxazolo [4,5-d]) 8H azépine (17, Ic, R = $(CH_2)_2-$ $N(CH_3)_2$; $R_4=R_5=H$; $R_7=C_6H_5$).

Analyse $C_{25}H_{24}N_3OCl = 418$

	C	H	N%
Calculé	71,83	5,79	10,05
Trouvé	71,34	6,20	9,75

En CCM, $R_f = 0,35$ ($CH_2Cl_2 + 15\%$ éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

15 5°) La (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-8 phényl-3 (dibenzo [b,f]isoxazolo [3,4-d]) 8H azépine (19, Ic, $R_4=R_5=H$; $R_7=C_6H_5$; $R=CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$), sous forme de chlorhydrate, $F = 225^\circ C$, Rdt = 32 %.

Analyse $C_{27}H_{28}N_3OCl, 1 H_2O = 464$

	C	H	N%
Calculé	69,89	6,52	9,06
Trouvé	69,44	6,93	8,87

En CCM, $R_f = 0,32$ (solvant : $CH_2Cl_2 + 15\%$ éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

25 Exemple VI

(γ -diméthylaminopropyl)-8-diphényl-1,3 dihydro-1,8 (dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d])azépine (14, Id, R = $(CH_2)_3-$ $N(CH_3)_2$; $R_4=R_5=H$; $R_7=R_8=C_6H_5$).

On dissout 0,5 g de la dibenzopyrazole 5H azépine dans 250 ml de nitrobenzène et on chauffe la solution au bain d'huile sous agitation pendant 36 heures à 150-155°C. On distille ensuite le nitrobenzène sous pression réduite. Le produit déshydrogéné cristallise. On le re-

dissout dans le minimum d'isopropanol, on ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction acide ; le chlorhydrate cristallise. On le sépare par essorage, puis on le recristallise de l'isopropanol. Le produit pur fond à 5 245°C, Rdt = 60 %.

Analyse $C_{32}H_{31}N_4Cl$, 0,5 H₂O = 516

	C	H	N%
Calculé	74,48	6,25	10,86
Trouvé	74,40	6,55	10,64

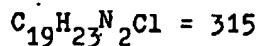
10 En CCM, Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ + 15 % éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

Selon le même procédé, on peut obtenir les dibenzo [b,f]pyrazolo[3,4-d]dihydroazépines (Id) et les dibenzo [b,f]isoxazolo[4,5-d]8H azépines (Ic)..

15 Préparation des matières premières déjà connues dans la littérature

1-(γ-diméthylaminopropyl)-5 dibenzo[b,f]5H azépine, 21

19,3 g d'imino-stilbène sont dissous dans 600 ml de toluène sec. On ajoute 3,9 g d'amidure de sodium et on 20 maintient la suspension sous agitation tout en chauffant 10 h au reflux du solvant. On ajoute alors une solution de 0,1 mole de chlorure de N,N-diméthyl-aminopropyle (libéré du chlorhydrate par l'ammoniaque et extrait au benzène) dans le benzène et on porte le mélange au reflux pendant 25 20 heures. Après refroidissement, on ajoute 250 ml d'eau et on épouse la phase benzénique à trois reprises avec 100 ml d'acide chlorhydrique à 18 %. Les extraits acides sont neutralisés au carbonate de potassium solide et la base est extraite au chlorure de méthylène. Le solvant est séché 30 sur sulfate de sodium, puis évaporé sous pression réduite. La base cristallise. Elle est dissoute dans le minimum d'isopropanol. On ajoute une solution saturée de gaz chlorhydrique dans l'éther anhydre. Le chlorhydrate précipite. On recristallise dans l'isopropanol : 20 g ; Rdt = 71 % ; 35 F = 175°C.

Analyse

	C	H	N%
Calculé	72,44	7,36	8,89
Trouvé	72,60	7,42	9,07

5 En CCM, $R_f = 0,37$ ($CHCl_3 + 15\% \text{ méthanol}$) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

De la même façon, on obtient :

- la (α -méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-5 dibenzo[b,f]5H azépine ; $F = 204^\circ C$ sous forme de chlorhydrate ; $Rdt = 55\%$

10 Analyse $C_{20}H_{25}N_2Cl = 329$

	C	H	N%
Calculé	73,01	7,66	8,52
Trouvé	72,99	7,69	8,47

15 En CCM, $R_f = 0,40$ ($CHCl_3 + 15\% \text{ méthanol}$) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune ; - la (β -diméthylaminoéthyl)-5 dibenzo[b,f]5H azépine ; $F = 186^\circ C$ sous forme de chlorhydrate ; $Rdt = 86\%$

Analyse $C_{18}H_{21}N_2Cl = 301$

	C	H	N%
Calculé	71,82	7,03	9,31
Trouvé	71,69	7,04	9,32

En CCM, $R_f = 0,45$ ($CHCl_3 + 15\% \text{ méthanol}$) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune

25 - la ($1'-[\beta\text{-hydroxyéthyl-4'}\text{)pipérazinyl}-3$ propyl)-5 dibenzo[b,f]5H azépine, par condensation de l'imino-stilbène sodé avec le bromo-1 chloro-3 propane, suivie de celle de la N- β -acétoxyéthylpipérazine, puis saponification du chlorhydrate obtenu ; $F = 100^\circ C$; dichlorhydrate, $F = 230^\circ C$

30 Analyse (base) $C_{23}H_{29}N_3O = 363,5$

	C	H	N%
Calculé	75,99	7,98	11,55
Trouvé	76,11	7,89	11,69

ETUDE DES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES
DES COMPOSES SELON L'INVENTION :

A. ETUDE TOXICOLOGIQUE

TOXICITE AIGUE CHEZ LA SOURIS

5 a) Matériel et méthode

Les produits ont été administrés par voie intra-péritonéale à des souris femelles dont le poids variait de 18 à 30 g.

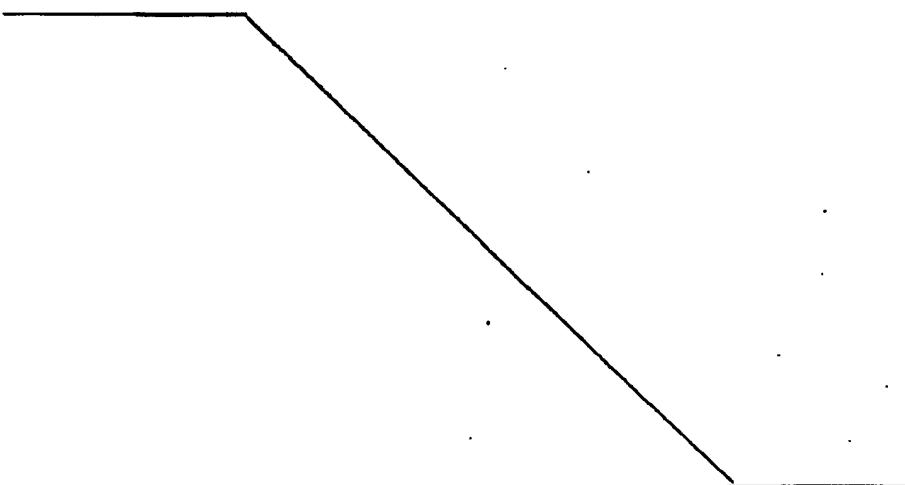
10 Les animaux injectés ont été maintenus dans une salle thermostatée, nourris et abreuvés à volonté.

La mortalité a été relevée à 1 heure, 4 heures, 24 heures et 48 heures.

b) Résultats

15 Les résultats des essais de toxicité aiguë chez la Souris, qui sont rapportés dans les tableaux qui suivent, témoignent donc de la très grande tolérance des animaux éprouvés vis-à-vis d'un nombre très représentatif des substances selon l'invention.

20 Les résultats obtenus dans les essais de toxicité à moyen terme chez le Rat et de toxicité cardiovasculaire chez le Chien font également apparaître une très grande innocuité des substances selon l'invention, comme en témoignent plus particulièrement les résultats obtenus avec l'un des représentants des classes de produits revendiqués,
25 celui de l'exemple I.



2504140

²⁷
TOXICITE AIGUE

Composés N°	Dose mg/kg	Nombre Souris	Mortalité en 1 heure	Mortalité en 48 h.	Mortalité %	DL 50 mg/kg
3	100 150 200 250	5 5 5 5	0 0 2 5	0 0 2 5	0 0 40 100	200
8	5 50 100 150 250	5 5 5 3 5	0 0 0 1 0	0 0 0 1 0	0 0 0 20 0	> 250
2	10 50 75 100 200	5 10 5 5 5	0 0 0 3 4	0 0 0 3 5	0 0 0 60 100	95
7	250 500 900	10 5 2	0 0 1	0 0 1	0 0 0	> 500
4	100 300	5 4	0 4	0 4	0 100	175
9	150 300	5 5	0 0	0 0	0 0	> 300
6	500 750	5 5	0 0	0 0	0 0	> 750
12	125 250	5 5	0 0	0 0	0 0	> 250
1	50 100	5 5	0 0	0 0	0 0	> 100

2504140

28

TOXICITE AIGUE

Composés Nº	Dose mg/kg	Nombre Souris	Mortalité en 1 heure	Mortalité en 48 heures	Mortalité %	DL/50 mg/kg
21	50 75 125 250	4 5 5 5	0 0 5 5	0 0 5 5	0 0 100 100	100
22	50 100 200	9 5 5	0 3 5	0 3 5	0 60 100	75
22	25 50 100	5 5 5	0 0 4	0 1 5	0 20 100	75
11	250 450 1000	5 5 5	0 0 0	0 0 0	0 0 0	>1000
5	75 125 200 250	5 5 5 5	1 2 5 5	1 2 5 5	20 40 100 100	125
10	200 300 750 1500	5 5 5 1	0 0 0 0	0 0 0 1	0 0 0 0	>750

2504140

29
TOXICITE AIGUE

Composés Nº	Dose mg/kg	Nombre Souris	Mortalité en 1 heure	Mortalité en 48 heures	Mortalité %	DL/50 mg/kg
16	50 100 250 500 1000	5 5 5 5 5	0 0 0 0 0	0 0 1 0 0	0 0 20 0 0	>1000
18	50 100 150 200 250	5 5 5 5 5	0 0 0 5 4	0 0 0 5 5	0 0 0 100 100	225
17	50 100 150 200 250	5 5 5 5 5	0 0 0 5 4	0 0 0 5 5	0 0 0 100 100	175
19	50 100 250 500	5 10 5 5	0 0 1 5	0 0 3 5	0 0 60 100	175
14	50 100 250 500	5 5 5 5	0 0 2 3	0 0 4 5	0 0 80 100	200
13	50 100 250 400 750	5 10 5 5 5	0 0 0 3 2	0 0 0 3 5	0 0 0 60 100	350
15	50 100 250 300	5 5 5 5	0 0 2 0	0 0 4 4	0 0 80 80	175

30

TOXICITE A MOYEN TERME CHEZ LE RAT

Cette étude a eu pour but de rechercher les effets éventuels du composé 2 sur les différents paramètres biologiques hématologiques et histologiques du rat après traitement per os à raison de 2,10 et 50 mg/kg pendant 5 semaines.

Les résultats obtenus n'ont révélé aucune modification de ces paramètres.

Aucune mortalité n'a été relevée au cours de ces essais.

TOXICITE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE CHIEN

L'étude du composé 2 a été effectuée sur 7 chiens anesthésiés à des doses allant de 4 à 20 mg/kg en perfusion lente.

Aux doses les plus faibles 4, 5, 10 mg/kg, les paramètres cardiovasculaires étudiés (pression artérielle périphérique, pression ventriculaire gauche, électrocardiogramme, etc.) ne sont pas modifiés 30 minutes après l'injection.

Les essais menés comparativement à l'imipramine (DCI) confirment une plus faible toxicité du composé 2. Plus particulièrement, il faut noter le retour vers les valeurs de départ des paramètres enregistrés, dès l'arrêt de l'injection, ce qui laisse préjuger d'une faible fixation cardiaque alors que cette propriété n'a pas été constatée avec l'imipramine.

Ces composés seraient donc doués d'une toxicité sur le système cardiovasculaire beaucoup plus faible que l'imipramine considérée comme l'antidépresseur de référence.

B. ETUDE DE L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUEI. Etude de l'activité antidépressive1. Hypothermie réserpiniqüea) Méthode

Les souris reçoivent 17 heures avant l'administration des produits à étudier, la réserpine par voie intrapéritonéale, à raison de 5 mg/kg, qui donne des ré-

sultats reproductibles et homogènes.

On note ensuite les températures témoins (réserpine), puis les températures 1, 2, 3 et 4 heures après l'administration des produits étudiés.

5 L'hypothermie à la réserpine par cette technique est importante, de l'ordre de 15°C.

Les animaux sont répartis en lots de 4 animaux et reçoivent par voie intrapéritonéale la réserpine à une dose de 5 mg/kg. 17 heures après cette injection, on 10 mesure la température corporelle de l'animal à l'aide d'une sonde thermocouple introduite dans le rectum ; chaque lot reçoit ensuite la substance par voie intrapéritonéale. Le lot témoin reçoit la même quantité de solvant et par la même voie. La température corporelle 15 est ensuite mesurée toutes les heures pendant 4 heures.

b) Expression des résultats

Les résultats sont rassemblés dans un tableau récapitulatif où sont indiqués :

- la température moyenne pour chaque lot relevée 20 17 heures après l'injection de la réserpine,
- la moyenne des variations de température pour chaque lot relevées 1, 2, 3 et 4 heures après l'injection de la substance étudiée,
- la somme des variations de températures pendant 25 4 heures,
- le pourcentage d'augmentation de la température pour chaque produit par rapport aux témoins.

c) Interprétation des résultats

La réserpine administrée par voie intrapéritonéale 30 à raison de 5 mg/kg produit chez la Souris une hypothermie importante d'environ 15°C (37°C à 22°C).

Les produits retenus entraînent une augmentation de température après 4 heures, supérieure ou égale à 70 % de la température moyenne des témoins (le lot des témoins 35 comprenait 23 souris).

Les produits les plus actifs présentent une activité antiréserpine importante à la dose de 50 mg/kg.

Toutes les substances présentent une activité supérieure à celle de l'amineptine, prise comme substance de comparaison.

2504140

32

ACTIVITE' ANTIRESERPINE : HYPOTHERMIE

Compo-sés Nº	Dose mg/kg	Tempé- rature T = 0	T=1h	T=2h	T=3h	T=4h	Augmentation de tempéra- ture en 4 h	% d'augmenta- tion par rapport aux témoins
3	50	21°3	+2,6	+0,9	+0,9	+0,1	+ 4,5	125
2	5	22°2	+1,4	+1,6	+0,7	+1,4	+5,1	155
7	100	22°8	+2,8	+1,1	+0,7	+0,1	+4,5	125
9	50	22°3	+1,7	+0,8	+0,6	+0,1	+3,2	60
6	150	22°3	+1,9	+0,7	+0,6	+0,4	+3,6	80
12	50	22°3	+1,1	+0,4	+0,3	+0,4	+2,2	10
1	15	22°4	+1,3	+0,5	+0,4	+0,7	+2,9	45
Témoin		23°	+1,2	+0,5	+0,2	+0,1	+2	

2504140

33

ACTIVITE ANTIRESERPINE : HYPOTHERMIE

Compo-sés N°	Dose mg/kg	Tempé- rature T = 0	T=1h	T=2h	T=3h	T=4h	Augmenta-tion de tempéra-ture en 4 h	% d'augmen-tation par rapport aux témoins
21	50	22°4	+ 2	-0,1	+0,2	+0,5	+ 2,6	30
20	50	22°6	+ 5,1	+2,7	+2	+1	+10,8	440
22	25	22°6	+ 1,8	+0,5	+1	+0,4	+3,7	85
11	150	23°	+ 2,1	+0,4	+0,5	+0,7	+3,7	85
10	150	22°4	+ 1,7	+2,4	+1,4	+0,6	+6,1	205
Témoin		23°	+ 1,2	+0,5	+0,2	+0,1	+2	

ACTIVITE ANTIRESERPINE : HYPOTHERMIE

Compo-sés N°	Dose mg/kg	Tempé- rature T = 0	T=1h	T=2h	T=3h	T=4h	Augmentation de tempéra- ture en 4 h	% d'augmen- tation par rapport aux témoins
18	50	22°5	+2,8	0	-0,3	0	+ 2,5	25
	150	22°3	+1,6	+1,9	+2,1	-0,1	+ 5,5	175
17	50	22°8	+1,4	+0,8	-0,6	-0,1	+ 1,5	0
	150	22°6	+2,5	+5,2	+0,7	-0,4	+ 8	300
19	150	22°8	+3,4	+0,7	+0,7	-0,6	+ 4,2	110
14	150	22°6	+1,5	+0,6	+0,6	+0,1	+ 2,8	40
13	200	21°5	+1,9	+1	+0,5	0	+ 3,4	70
Témoin		23°	+1,2	+0,5	+0,2	+0,1	+ 2	0
Aminep-tine	80	22°	+1,5	+1,6	+1	+0,1	+ 4,2	

2. Méthode à la tétrabénazine

On a également étudié les propriétés protectrices des substances envers les effets (hypothermie et ptosis) de la tétrabénazine injectée par voie intraveineuse à la dose de 32 mg/kg. Ce test permet de révéler également une activité antidépressive avec l'avantage d'une lecture plus rapide qu'avec la réserpine.

Les produits sont injectés 30 minutes avant l'administration de tétrabénazine.

10 Les températures sont relevées aux temps : 0, 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes et 120 minutes..

a. Hypothermie à la tétrabénazine

1. Mode opératoire

Les souris sont réparties par lots de 5.

On administre les produits à étudier en intra-
5 péritoneale 30 minutes avant l'injection intraveineuse
de tétrabénazine à raison de 32 mg/kg.

Les températures sont relevées avant l'injection
de tétrabénazine, 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes et
120 minutes après.

10 Le lot témoin comprend 20 souris.

2. Résultats

Les résultats apparaissent dans le tableau ci-
joint.

2504140

36

HYPOTHERMIE A LA TETRABENAZINE

Compo- sés N°	Dose mg/kg	Température 30 minutes après admi- nistration du produit (°C)	Température après tétrabénazine					% de protec- tion
			30 minutes	60 minutes	90 minutes	120 minutes	Total	
3	50	34,4	-0,9	-1,2	-2,6	-0,4	-5,1	40
2	5	37,6	-3,2	-2,6	-1,3	-1,3	-8,3	3
7	100	35,3	-3,2	-1,3	-1	-0,8	-6,3	26
20	50	35,6	-3,1	-0,2	-0,3	-1	-4,6	46
22	25	32,5	-3,5	-0,1	-0,6	-0,1	-4,3	50
10	150	34	-1,7	-1,9	+0,6	-1	-4	53
18	50	35,2	-3,1	-1,8	-1,9	-1,1	-7,9	8
13	200	35,6	-3,4	-1,9	-1,1	-0,9	-7,3	15
Témoin		37	-3,4	-2,6	-1,9	-0,7	-8,6	
Aminep- tine	80	36,1	-1,8	-1,8	-1,1	-0,2	-4,2	51

8. Ptosis à la tétrabénazine

1. Mode opératoire

Les souris sont réparties par lots de 5.

On administre les produits à étudier en intra-peritoneale 30 minutes avant l'injection intraveineuse de tétrabénazine à raison de 32 mg/kg.

Le ptosis est noté avant l'injection de tétrabénazine, 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes et 120 minutes après.

10 On a adopté la notation suivante :

- 0 : pour un oeil ouvert,
- 1 : pour un oeil fermé au quart,
- 2 : pour un oeil fermé à moitié,
- 3 : pour un oeil fermé aux trois-quarts,
- 15 - 4 : pour un oeil fermé complètement.

Le lot témoin comprend 20 souris.

2. Résultats

Les résultats apparaissent dans le tableau ci-joint.

2504140

38

PTOSIS A LA TETRABENAZINE

Composé N°	Dose mg/kg	Ptosis T = 0	Ptosis 30 minutes	Ptosis 60 minutes	Ptosis 90 minutes	Ptosis 120 minutes	Total	% de protection
3	50	0	1,6	5,2	6,8	6,8	20,4	32
2	5	0	4,8	7,8	8	8	28,6	5
7	100	0	3,8	7	7	8	25,8	14
20	50	0	2,2	3,4	3,2	3,6	12,2	60
22	25	0	5,6	6,8	6,8	7,6	26,8	11
10	150	0	1	6	5,8	8	20,8	31
18	50	0	3,6	5,8	6,4	7,2	23	24
19	100	0	5	6,3	6,7	7,3	25,3	16
13	200	0	4	6,8	7,6	7,5	25,9	14
Témoin		0	6,6	7,6	8	8	30,2	

39

II. Etude de l'activité analgésique (technique à la phénylbenzoquinone).

Ce test consiste à rechercher une éventuelle protection vis-à-vis des crampes ou contorsions abdominales provoquées chez la Souris par injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone.

Les souris sont réparties au hasard par lots de 4 dans des cristallisoirs.

Le composé 2 a été injecté par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant l'injection de la phénylbenzoquinone.

Les crampes abdominales sont comptées pour chaque souris pendant 30 minutes à partir de la quinzième minute qui suit l'injection de l'agent algogène.

15 Résultats

	Composé 2 mg/kg/IP	phényl- benzoquinone en mg/kg/IP	Nombre de crampes en 30 minutes	% de protection
20	0	10	140	0
	20	10	35	70
	50	10	0	100

25 Le composé 2 possède une action protectrice importante envers le syndrome douloureux à la phénylbenzoquinone.

III. Etude de l'action sur le système nerveux autonome.

Etude de l'action spasmolytique.

30 a) Méthode

Les essais ont été effectués sur l'Ileon de cobaye maintenu en survie dans une solution de Tyrode oxygénée et thermostabilisée à 37°C suivant la méthode de MAGNUS.

L'action spasmolytique du composé 2 a été étudiée en opposition avec les propriétés spasmogènes de l'acétylcholine, du chlorure de baryum, de l'histamine et de la sérotonine.

5 b) Résultats

1°) Effet anticholinergique

Ces essais ont été effectués sur six préparations.

L'effet inhibiteur du composé 2 a été recherché à l'encontre des propriétés contractantes de l'acétylcholine utilisée à la concentration de $3 \text{ à } 6 \times 10^{-5} \text{ mg/ml}$ pour une cuve de 30 ml.

La DE 50 déterminée sur ces six préparations est de $5 \times 10^{-4} \text{ mg/ml}$.

2°) Effet antichlorure de baryum

15 Ces essais ont été effectués sur douze préparations. Six ont été utilisées pour la recherche d'inhibition de la contraction barytique dite curative, les six autres pour les essais dits "préventif baryum".

20 La concentration de BaCl_2 utilisée comme agent contracturant est de $6 \times 10^{-2} \text{ mg/ml}$.

Le composé 2 entraîne une inhibition de 50 % de l'effet spasmogène pour une concentration de $5 \times 10^{-4} \text{ mg/ml}$ lors des essais préventifs et de $1 \times 10^{-3} \text{ mg/ml}$ lors des essais curatifs.

3°) Effet antihistaminique

25 Ces essais ont été pratiqués sur cinq préparations. L'histamine a été utilisée à la concentration de $0,5 \text{ à } 3 \times 10^{-5} \text{ mg/ml}$.

La DE 50 du composé 2 envers le spasme provoqué par l'histamine se situe aux environs de $5 \times 10^{-5} \text{ mg/ml}$.

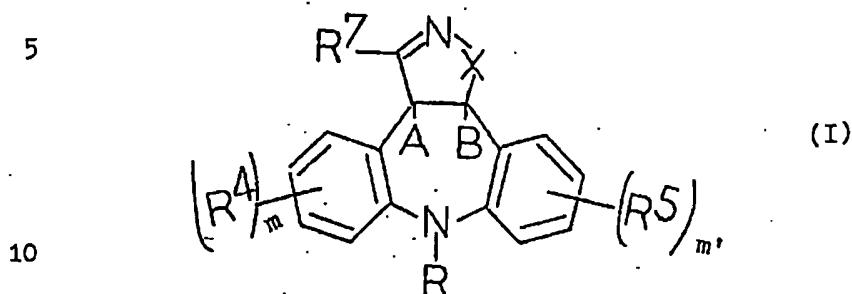
30 4°) Effet antisérotonine

Quatre essais ont été pratiqués envers l'effet contracturant de la sérotonine utilisée à la concentration de $3 \times 10^{-4} \text{ mg/ml}$.

35 La DE 50 du composé 2 se situe entre $9 \times 10^{-5} \text{ mg/ml}$ et $2 \times 10^{-4} \text{ mg/ml}$.

REVENDICATIONS

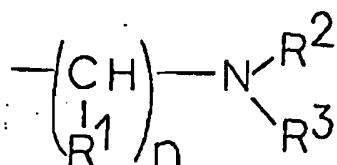
1 - Des composés tétracycliques de dibenzazépine répondant à la formule générale I



dans laquelle :

- A et B symbolisent 2 atomes d'hydrogène ou une double liaison carbone-carbone ;
- 15 - X représente de l'oxygène ou le groupe N-R₈ (R₈ étant un radical phényle ou phényle substitué par un, deux ou trois substituants, ou un radical alcoyle inférieur) ;
- R est soit une chaîne aminoalcoylène, ramifiée ou non, de structure :

20



25

dans laquelle R₁ représente de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, et n un nombre entier variant de 1 à 5,

- 30 - soit de l'hydrogène, sauf lorsque, simultanément, A, B, R₄ et R₅ représentent de l'hydrogène, R₇ est un groupe phényle et X représente le groupe N-phényle. ;
- R₂ représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou alcényle inférieur ;

35

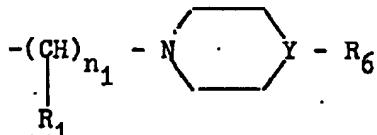
- R_3 représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou alcényle inférieur, ou bien R_2 et R_3 , ensemble, forment une chaîne alcoylène ayant de 2 à 6 atomes de carbone, éventuellement interrompue par 1 ou 2 hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par un oxygène, un soufre et le radical N- R_6 (R_6 est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical hydroxyalcoyle inférieur, un radical alcoxyalcoyle inférieur ou acyloxyalcoyle inférieur) ;
- R_4 et R_5 , distinctement l'un de l'autre, sont de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoxy inférieur, un groupement alcoylènedioxy, un hydroxy, un radical thio, un radical alcoyl thio inférieur, un radical trichlorométhoxy, un radical trifluorométhoxy, un radical trifluorométhyl thio, un radical amino, un radical alcoylamino inférieur, un radical arylamino, un radical alcoylamino sulfonyle inférieur, un radical morpholino sulfonyle, un radical aminosulfonyle, un cyano, un nitro, un carboxy, un radical alcoyloxycarbonyl, un groupe carbonamido, un sulfinyle, un sulfonyle, un radical formyle ou un radical acyle inférieur ;
- R_7 est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical R_4 ;
- m et m' , distinctement l'un de l'autre, varient de 1 à 3.

2 - Composés selon la revendication 1, caractérisés par la formule I dans laquelle A et B ont les significations sus-indiquées ; R_4 et R_5 sont de l'hydrogène ou représentent 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi les alcoyle inférieur, halogénure, trifluorométhyle, alcoxy inférieur, amino et alcoyloxycarbonyle ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou N-phényle ou N-phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants, tels que ceux définis en rapport avec R_4 et R_5 ; R_7 est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical phé-

43

nyle substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi ceux qui ont été définis à propos de R_4 et R_5 , et R est de l'hydrogène ou un groupe

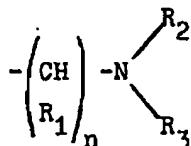
5



dans lequel n_1 vaut 1, 2 ou 3, R_1 étant de l'hydrogène ou un radical méthyle ; Y est un atome d'azote ou d'oxygène 10 et R_6 est de l'hydrogène, un radical alcoyl inférieur, un radical hydroxy-alcoyle inférieur, un radical alcoxy-alcoyle inférieur ou acyloxyalcoyle inférieur.

3 - Des composés selon la revendication 1 et caractérisés par la formule générale I dans laquelle A, B 15 ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou $N-\text{C}_6\text{H}_5$, R_4 et R_5 sont de l'hydrogène ; R_7 est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est de l'hydrogène.

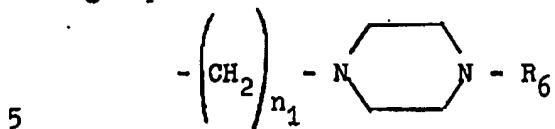
20 4 - Des composés selon la revendication 1 et caractérisés par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe NH ou $N-\text{C}_6\text{H}_5$, R_4 et R_5 sont de l'hydrogène ; 25 R_7 est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est un groupe de structure



30 dans laquelle n varie de 2 à 5, avec au plus un seul des R_1 étant un méthyle, les autres étant de l'hydrogène ; et R_2 et R_3 sont des groupes méthyle ou éthyle.

35 5 - Des composés selon la revendication 1 et caractérisés par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou $N-\text{C}_6\text{H}_5$, R_4 et R_5 sont de l'hydrogène ; R_7 est de l'hydrogène ou un groupe

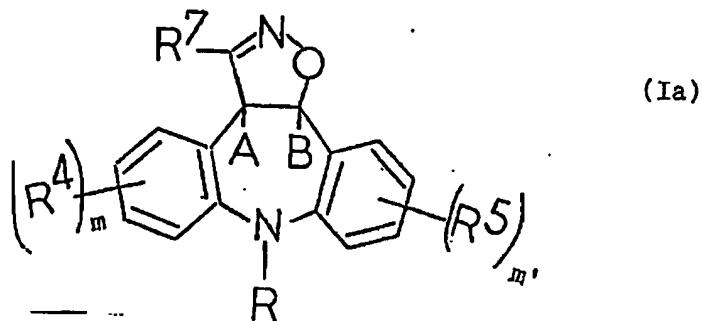
phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est un groupe



dans lequel n_1 vaut 1, 2 ou 3 et R_6 a la signification sus-indiquée, notamment hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle.

6 - Des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés par la formule générale Ia

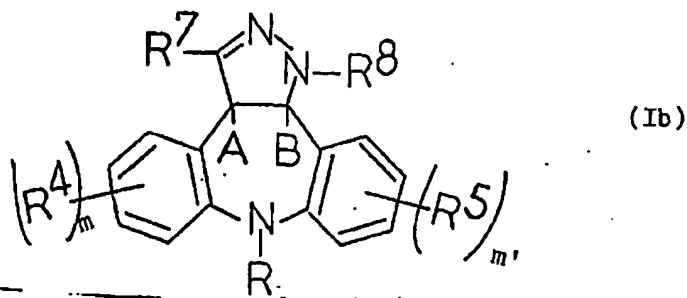
15



20 dans laquelle X représente de l'oxygène, A et B sont de l'hydrogène et les substituants R, R_4 , R_5 , R_7 , d'une part, et les indices m et m' , d'autre part, présentent les significations sus-indiquées.

7 - Des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés par la formule générale Ib

30

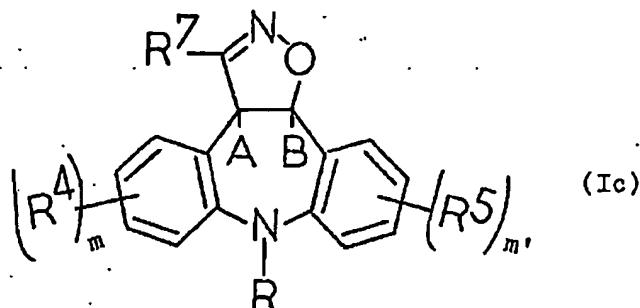


35 dans laquelle A et B sont chacun un atome d'hydrogène et les substituants R_4 , R_5 , R, R_7 , R_8 , d'une part, et les indices m et m' , d'autre part, ont les significations sus-indiquées.

8 - Des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés par la formule générale Ic

5

10

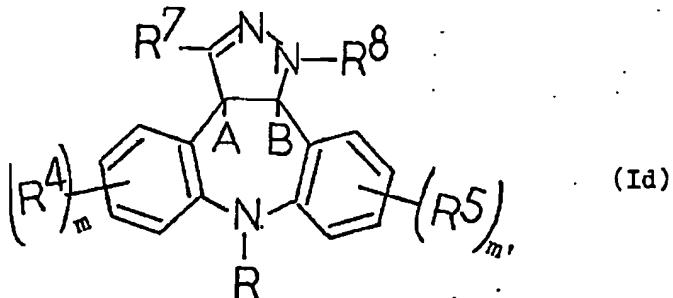


dans laquelle les substituants R_4 , R_5 , R, R_7 et les indices m et m' sont définis comme précédemment, A et B formant ensemble une double liaison carbone-carbone.

15

9 - Des composés selon la revendication 1, caractérisés par la formule générale Id

20



25

dans laquelle les substituants R, R_4 , R_5 , R_7 , R_8 et les indices m et m' sont définis comme précédemment et A et B représentent ensemble une double liaison carbone-carbone.

30

10 - Des compositions pharmaceutiques notamment utiles en tant qu'antidépresseurs pour le traitement des états dépressifs de toute nature, en tant qu'analgésiques et médicaments spasmolytiques, renfermant à titre de principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou le composé de formule I dans

35

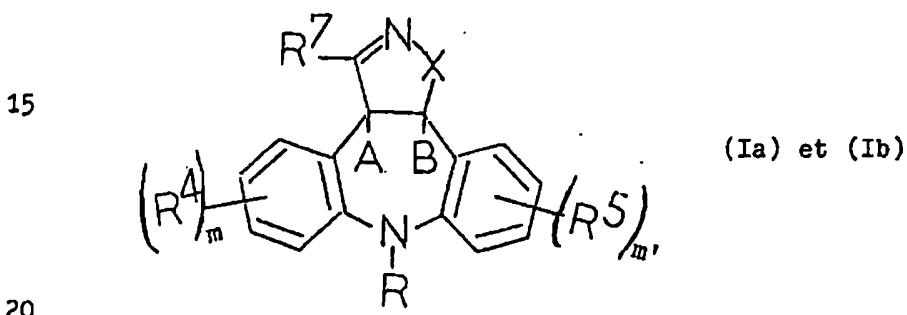
laquelle, simultanément, A, B, R_4 et R_5 représentent de l'hydrogène, R_7 est un groupe phényle et X représente le groupe N-phényl, ledit composé se trouvant, le cas échéant, sous forme racémique ou dédoublée, ou un de ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique, en asso-

ciation ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inert non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

11 - Des compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 dans lesquelles l'excipient ou le véhicule est un de ceux adaptés à l'administration par voie buccale, parentérale, rectale, sublinguale ou percutanée.

12 - Des compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 dans lesquelles la teneur en principe actif s'échelonne de 25 à 150 mg par prise unitaire.

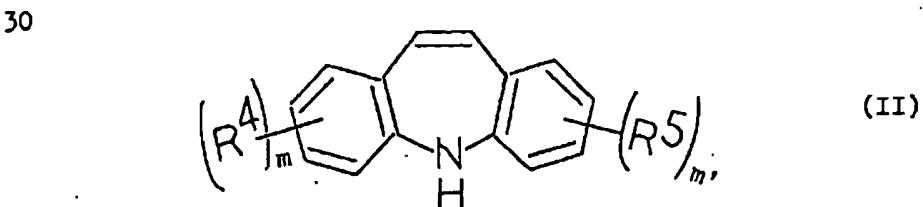
10 13 - Un procédé d'obtention des composés hydrogénés de formule générale Ia et Ib



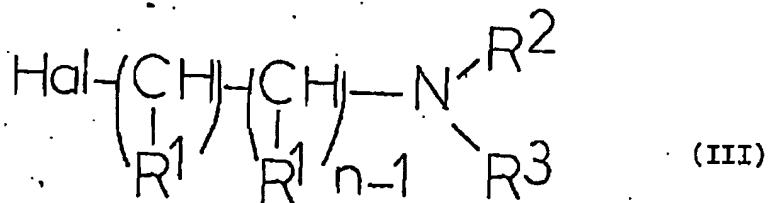
dans laquelle les substituants R, R₄, R₅, R₇, m et m' sont définis comme précédemment,

25 X représente de l'oxygène ou le groupe N-R₈ (dans lequel R₈ garde les significations fournies antérieurement)

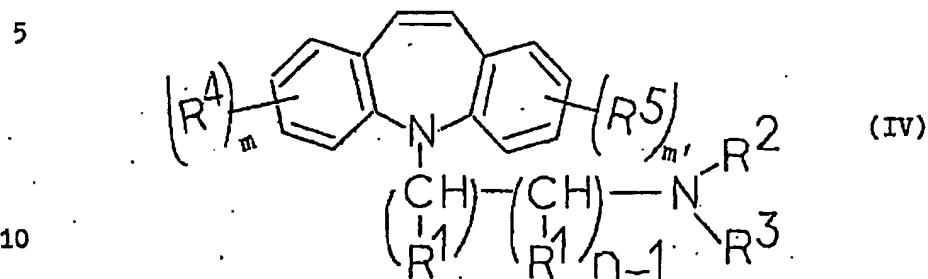
et A et B représentent chacun de l'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un iminostilbène de formule générale II



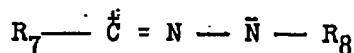
dans laquelle R₄, R₅, m et m' sont définis comme précédemment, avec un halogénure d'aminoalcoylène de formule générale III



dans laquelle Hal représente du chlore ou du brome, en milieu basique, pour obtenir la N-(alcoylaminoalcoyl) dibenzazépine de formule générale IV



dans laquelle la définition des substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ,
 R_5 , m, m' et n demeure celle fournie précédemment, puis
on effectue sur celle-ci une réaction de condensation dipole-
laire 1-3, avec un oxyde de nitrile ou avec une nitrile-
imine de formule

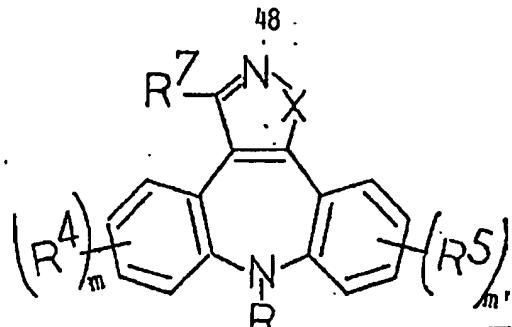


et



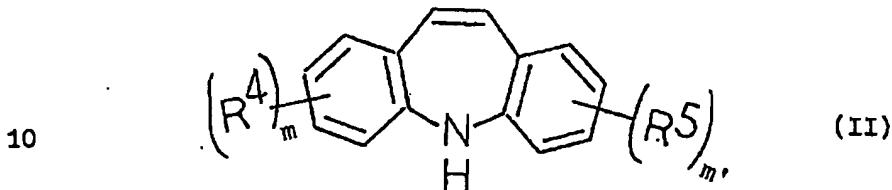
dans laquelle les substituants R₇ et R₈ sont définis comme précédemment, en milieu basique, à reflux d'un solvant inerte pour obtenir l'isoxazolo[4,5-d]-ou la pyrazole[3,4-d]-dibenzazépine recherchée, de formule Ia ou Ib que l'on peut, si
25 désiré :

- salifier par addition d'un acide minéral ou organique,
 - dédoubler par salification à l'aide d'un acide organique, optiquement actif,
 - ou déshydrogénérer par chauffage avec un agent de déshydrogénération en un composé aromatique de formule générale

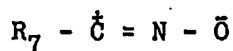


dans laquelle les substituants R, R₄, R₅, R₇, X, m et m' sont définis comme précédemment.

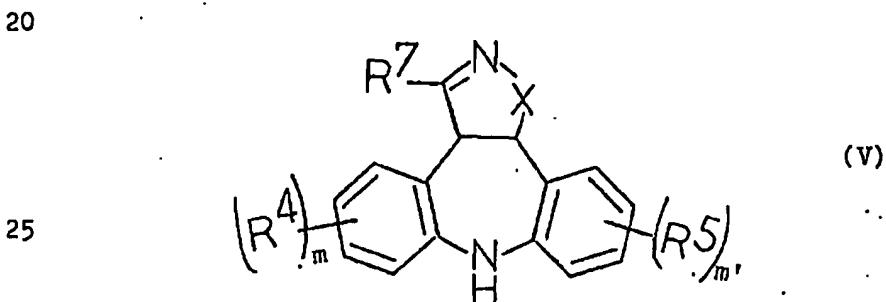
14 - Un procédé d'obtention des composés de formule générale Ic et Id caractérisé en ce que l'on con-
5 dense sur un iminostilbène de formule générale II



dans laquelle les substituants R₄, R₅, m et m' sont définis comme précédemment, selon une réaction d'addition
15 dipolaire 1-3 avec un N-oxyde de nitrile de formule



ou une nitrile-imine de formule R₇- \ddot{C} = N - \bar{N} - R₈ pour obtenir une isoxazolo[4,5-d]- ou une pyrazolo[3,4-d]dibenzazépine de formule générale V.

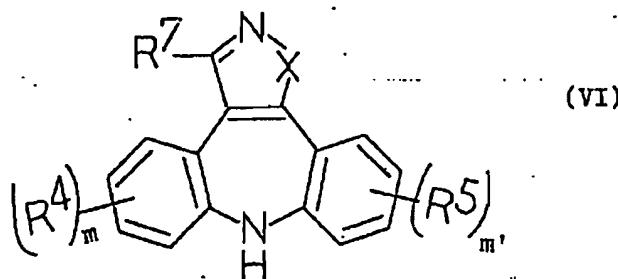


dans laquelle X représente de l'oxygène ou le groupe N-R₈
et dans laquelle le substituant R₄, R₅, R₇, m et m' sont
30 définis comme précédemment, puis on soumet ce composé à

une déshydrogénéation au moyen d'un agent de déshydrogénéation pour obtenir l'isoxazole ou le pyrazole correspondant de formule générale VI

5

10

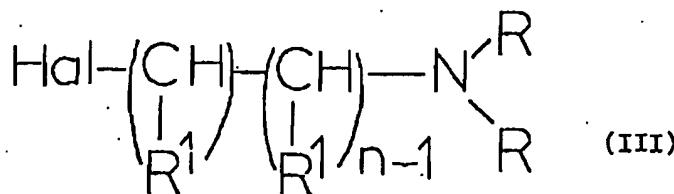


15

dans laquelle les substituants R_4 , R_5 , R_7 , X , m et m' sont définis comme précédemment, que l'on fait réagir avec un agent de métallation et on condense le dérivé métallique formé avec un halogénure d'aminoalcoylène de formule générale III

20

(III)



25

dans laquelle Hal est du brome ou du chlore et R_1 , R_2 , R_3 et n sont définis comme précédemment pour former le composé de formule générale Ic ou Id cherché, que l'on peut, si désiré, salifier par addition d'un acide minéral ou organique ou dédoubler en ses isomères optiques lorsque la molécule comporte un atome de carbone chiral.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.